(Aus der medizinischen Univ.-Poliklinik in Freiburg i. Br.
Direktor: Prof. Dr. Kurt Ziegler.)

Über organspezifische und unspezifische Fernwirkung einseitiger Schädigung der Speicheldrüsen.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer hohen medizinischen

Fakultät der

Albert-Ludwigs-Universität

zu Freiburg i. Br.

vorgelegt

von

Carl Menschig

aus Grünberg i. Schlesien

1932

Buchdruckerei Karl Henn, Freiburg im Breisgau.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. Br.

Dekan:
Professor Dr. Hoffmann

Referent:
Professor Dr. Ziegler

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Speicheldrüsen als bilateral angeordnete Organe zeigen abgesehen von den isolierten Erkrankungsformen die Eigentümlichkeit, gelegentlich als gesamtes System oder doch in bilateral funktionell zusammengehöriger Einheit zu erkranken. Oft sind auch die Tränendrüsen an dem Krankheitsprozess beteiligt. Bei akuten infektiösen Erkrankungen, wie z. B. beim Mumps, kann man annehmen, dass die geweblichen Bedingungen für bestimmte Krankheitskeime besonders geeignete Wachstumsbedingungen abgeben und daher von vorneherein die gemeinsame Erkrankung begünstigen. Auch für manche chronische Krankheitsverlaufsformen können ähnliche Momente in Betracht kommen. Es bleiben aber Fälle übrig, bei welchen diese Annahme nicht ohne Weiteres genügt, bei denen vielmehr die Frage besteht, ob nicht durch besondere lokalisiert beginnende Krankheitsformen Stoffe an das Blut abgegeben werden, welche schädigend auf gleiche und verwandte Gewebsformationen einwirken und dadurch die sekundäre Ansiedelung ursächlicher Krankheitskeime daselbst begünstigen oder aber unspezifische, gewissermassen gewebstoxische Veränderunngen hervorrufen, welche in ihrem Endeffekt systematische Erkrankungsformen entstehen lassen. Diese Möglichkeit ist umso mehr in Betracht zu ziehen, als die unter dem Sammelnamen des Mikuliz'schen Symptomenkomplexes zusammengefassten Erkrankungen der Speichel- und Tränendrüsen meist histologisch nur ganz uncharakteristiche Degenerationszustände des Drüsenparenchyms, lymphatische Einlagerungen und ev. narbige Veränderungen, erkennen lassen.

Eine ähnliche Uberlegung gilt auch von jenen Krankheitsbeziehungen, die man als Fernwirkungen bezeichnen kann. In erster Linie kommen hier krankhafte Veränderungen und Funktionsstörungen am Pankreas und an den Geschlechtsorganen bei Speicheldrüsenaffekionen in Betracht. Sie erhalten ihre Ergänzung durch die Tatsache, dass auch Erkrankungen dieser Organe sekundär zu Miterkrankung der Speicheldrüsen, vorwiegend der Parotis, Veranlassung geben können. Man hat auch an endokrine Wirkungen der Speicheldrüsen gedacht. Indessen steht der vollgültige Beweis für diese Ansicht noch aus.

Bei dieser Sachlage schien es gerechtfertigt, zu untersuchen, ob durch nicht bakterielle tiefergreifende Ernährungsstörungen der Speicheldrüsen einer Seite irgendwie toxisch vermittelte Schädigungen der andern Seite beobachtet werden, eventuell auch Schädigungen am Pankreas und Geschlechtsdrüsen als Fernwirkungen. Zugleich war zu untersuchen, ob bestimmte Reaktionen des weissen Blutbildes Anhaltspunkte für das Kreisen toxisch reizender Stoffe gaben. Diese Versuche habe ich auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. K. Ziegler bei Meerschweinchen ausgeführt.

Zusammenhänge zwischen den Speicheldrüsen und andern Drüsen mit innerer Secretion sind vielfach angenommen. Man denke an die Salivation bei Menstruation, Schwangerschaft, Genitalerkrankungen, Miterkrankungen der Hoden und Ovarien, seltener des Pankreas und der Thymusdrüse bei Parotitis epidemica und umgekehrt.

Berthou hat eine Reihe von einschlägigen Fällen veröffentlicht:

28j. Mann mit Speicheldrüsenhypertrophie, leichtem Hyperthyreoidimus und Genitalinsuffizienz, (nur ein kleiner Leistenhoden).

48j. Frau mit Speicheldrüsenhypertrophie und leichter Insuffizienz des Genitalapparates.

15j. infantiler Knabe mit Hypertrophie der Speicheldrüsen und Tränendrüsen und 66j. Mann, 145 cm gross, mit Speicheldrüsenhypertrophie, Insuffizienz der Schilddrüse und Genitalorgane.

In einigen anderen Fällen, die von Mohr veröffentlicht sind, wird ein Zusammenhang der Speicheldrüsen mit dem Status thymo-lymphatikus festgestellt.

Fall 1. 15. j. infantiles Mädchen mit symmetrischer Schwellung sämtlicher Speicheldrüsen, Aplasie der Genitalien, Status-thymolymphaticus. Thyreoidea nicht fühlbar.

Fall 2. 13j. Mädchen mit symmetrischer Speicheldrüsenschwellung und geringer Vergrösserung der Tränendrüsen und thyreogener Fettsucht.

Fall 3. 13j. Knabe mit hypophysärer Fettsucht, symmetrischer Speicheldrüsen - Schwellung. Status Thymo-lymphaticus. Kryptorchismus.

Fall 4. 26j. Mann, femininer Typus, Vergrösserung aller Speicheldrüsen. Infantilismus genitalis. Adipositas dolorosa. Status thymolymphaticus.

Fall 5. 34j. Frau. Endogene Fettsucht. Symmetrische Schwellung der Mundspeicheldrüsen.

Fall 6. 9j. Mädchen mit symmetrischer Schwellung sämtlicher Speicheldrüsen, Status Thymolymphaticus, Fettsucht. Rechter Lappen der Thyreoidea derb, hyperplastisch.

Fall 7. 12j. Mädchen 158 cm gross, Gewicht 72,5 Kg. Thyreogene Fettsucht. Symmetrische Speicheldrüsenschwellung. Schilddrüse deutlich vergrössert, hart.

Fall 8. 19j. Mann symmetrische Schwellung der Parotis und Submaxillaris. Geringe Schwellung der Tränendrüsen, Schilddrüse vergrössert, Mittellappen derb.

Fall 9. Mann mit Morbus Basedow, symmetrischer Schwellung sämtlicher Speichel- und Tränendrüsen,

Status thymolymphaticus. Mittellappen der Schilddrüse verhärtet und vergrössert.

Fall 10. Mann mit Morbus Basedow, symmetrischer Schwellung sämtlicher Speichel- und Tränendrüsen, Impotenz. Linker Schilddrüsenlappen vergrössert.

Bei allen diesen Fällen steht bald Thymus, Schilddrüse, Hypophyse oder die Genitaldrüse im Vordergrund, oder es liegen Symptome vor, die ein Produkt mehrerer Funktionsanomalien scheinen.

Weitere Fälle aus der Mohr'schen Poliklinik zeigen ähnliche Zusammenhänge.

Fall 1. 34j. Frau. Mikulizscher Symptomen-Komplex, Adipositas dolorosa. Thymus-Persistenz, Genitalstörungen. Der Isthmus der Schilddrüse ist hyperplastisch, ebenso der rechte Seitenlappen.

Fall 2. 32j. Frau. Mikulizscher Symptomen-Komplex. Adipositas dolorosa. Genitalstörungen. Schilddrüse am Isthmus schmerzhaft verdickt.

Fall 3. 38j. Mann. Mikulizscher Symptomen-Komplex. Status-thymolymphaticus, thyreogene Fettsucht. Schilddrüse mit beiden Lappen und Isthmus vergrössert und derb. Unterentwicklung der Genitalien.

Fall 4. 33j. Frau. Doppelseitige Parotisvergrösserung. Thymus-Persistenz. Thyreogene Fettsucht, Schilddrüse derb, hyperplastisch. Anämie.

Fall 5. 35j. Mann, symmetrische Speicheldrüsenvergrösserung, Status thymolymphaticus. Thyreogene Fettsucht. Genitalstörung.

Fall 6 und 7. 12 und 14j. Brüder. Symmetrische Speicheldrüsenschwellung. Hyperthyreoidimus. Status thymolymphaticus. Hypogenitalismus.

Eine Zusammenfassung dieser Fälle ergibt also mögliche Zusammenhänge zwischen symmetrischen Schwellungen der Speicheldrüsen und Hoden, Ovarien, Schilddrüse, Thymus, Hypophyse, Tränendrüsen. Die Art dieser Speicheldrüsenhypertrophie ist unklar, da

eine histologische Untersuchung der Drüsen nicht vorgenommen werden konnte.

Einen Fall, der auch pathologisch untersucht ist, teilt Haemmerli mit: 50j. Mann. 163 cm gross. Beide Parotisdrüsen deutlich sichtbar vergrössert. Gewaltige Struma, kleiner Hoden. Vermehrung des Drüsenparenchyms histologisch. Die Zellen selbst bieten alle Erscheinungen einer lebhaften Tätigkeit.

Wichtig erscheint folgender Fall. Zagari beobachtete und secierte eine 50j. Frau, bei der sich eine hochgradige luetische Speicheldrüsenatrophie entwickelt hatte. Die Frau war 28 Monate nach Aufhören der Speichelsekretion trotz reichlicher Ernährung und richtig funktionierender Verdauung immer schwächer geworden und schliesslich an Marasmus gestorben. Zagari glaubt für die Ursache der Abmagerung und den schliesslichen Tod den Ausfall der Speichelfunktion verantwortlich machen zu sollen. Er ist der Überzeugung, dass die Speicheldrüse neben der äusseren auch eine innere Secretion besitzt, die für den Stoffwechsel von Wichtigkeit ist und deren Fehlen bis zum Tode führende trophogenetische Störungen in Organen und Geweben nach sich zögen.

Bei dem Mikulizschen Symptomenkomplex wurden sonst in den Speicheldrüsen meist uncharakteristische Veränderungen gefunden, nämlich lymphatische Zelleinlagerungen mit oder ohne Atrophie von Drüsenläppchen, nicht selten mit narbigem Gewebswucherungen, gelegentlich auch tuberkulösen Veränderungen. Auch experimentell hat man versucht, das Allgemeinbefinden nach Exstirpation der Speicheldrüsen zu studieren. Doch liegen bisher ganz widersprechende Angaben vor.

Während Pagliari bei Kaninchen nach Speicheldrüsenexstirpation regelmässig fortschreitende Abmagerung und Kräfteverfall beobachtete, der schliesslich zum Tode führte, vermissten andere Untersucher,

die am Hunde experimentierten, solche Erscheinungen. Interessant ist die Mitteilung Pagliaris, dass er seine operierten Kaninchen durch Organotherapie, subcutane Injektion von Speicheldrüsenextrakt und Transplantation von Speicheldrüsen in die Bauchhöhle, am Leben erhalten konnte.

Tsuchiva berichtet über ähnliche Ergebnisse wie Pagliari. Seine Kaninchen starben 17—48 Tage nach der Exstirpation der Speicheldrüsen. Bei den spät zu Grunde gegangenen wurde eine Atrophie des Pankreas beobachtet. Im Blute fand sich eine in der zweiten Woche auftretende Leukozytose, die nach einer Woche das Maximum erreichte und nach einer weiteren Woche wieder zur Norm zurückkehrte.

Auch mit der Frage des Einflusses der Speicheldrüse auf den Zuckerstoffwechsel beschäftigen sich mehrere Autoren. Während Minkowski die nach Speicheldrüsenexstirpation auftretende Glykosurie als Folge des operativen Traumas auffasst, betrachten andere Autoren die Glykosurie als bedingt durch den Ausfall einer spezifischen Funktion dieser Drüse.

Eigene Versuche.

In meinen eigenen Untersuchungen konnten naturgemäss Exstirpationsversuche nicht in Frage kommen. Ich habe mich vielmehr darauf beschränkt, durch unblutige zeitweise Absperrung der Blutzufuhr allmählich eine tiefergreifende Ernährungsstörung der Speicheldrüsen einer Seite herbei zu führen und ihren Effekt nach gewisser Zeit zu kontrollieren. Zugleich wurde in einigen Fällen das leukozytäre Blutbild nach jedem Eingriff untersucht.

Die Versuche wurden wie erwähnt an Meerschweinchen vorgenommen. Bei ihnen sind die Speicheldrüsen am Kieferwinkel gut palpabel und unter der Haut verschieblich. Durch Anlegen einer Klemme wurde nun

immer eine Speicheldrüse für eine Stunde und mehr mit Abständen von einem bis 4 Tage von der Blutzufuhr ausgeschaltet. Am besten bewährt haben sich die Versuche, wenn zwischen ihnen eine Zeitspanne von einigen Tagen lag; denn bei den Versuchen, die jeden Tag wiederholt wurden, zeigten sich bald erhebliche Ödembildungen, die das Bild trübten und weitere Versuche unmöglich machten.

Tier 1. Gewicht 240 gr. Versuche 1. 2. 3. 4. 5. Juli, im Ganzen 5 mal, täglich wiederholt je eine Stunde lang. Das Tier macht nach einigen Tagen einen kranken Eindruck, die Gegend der abgeklemmten Speicheldrüse ist stark ödematös geschwollen. Das Gewicht zeigt keine wesentliche Änderung.

Das Tier wird am 6. Tag getötet. Die Sektion ergibt makroskopisch ausser einer Schwellung und derben Konsistenz der Gegend der linken (abgeklemmten) Speicheldrüse keinen pathologischen Befund. Die Abklemmung hatte besonders die Submaxillaris, weniger die Parotis betroffen.

Die mikroscopische Untersuchung zeigt folgenden Befund: linke behandelte Seite: Die komprimierte Gegend ist ödematös durchtränkt, z. T. blutig infarziert, ohne leukozytäre Infiltration. Ein Teil der Muskulatur ist stark atrophisch und ebenso das Fettgewebe, d. h. bindegewebig umgewandelt. Die linke Submaxillaris ist z. T. blutig infarziert, ein Teil des Drüsenparenchyms nekrotisch kernlos, der grösste Teil ist aber gut erhalten. Die Drüsenläppchen sind z. T. stark atropisch. das Zwischengewebe tritt stärker hervor. Um die Sammelgänge sieht man mehrfach lymphozytäre Infiltration, in denselben eingedicktes Sekret. Eine dicht benachbarte Lymphdrüse weist in der Marksubstanz diffuse leukozytäre Infiltration auf. Die Parotis zeigt relativ kleine Drüsenzellen. Die Struktur ist aber erhalten, um einige Sammelgänge lymphatische Infiltrate, in den Gängen hier und dort eingedicktes cylinderartiges Secret. Eine dicht anliegende Lymphdrüse ist ebenfalls im Mark leukozytär infiltriert.

Rechte unbehandelte Seite: Die Speicheldrüsen sind relativ klein. Die Sammelgänge liegen auffallend nahe bei einander. Die Lumina sind eng. Selten trifft man auch hier auf einen kleinen lymphatischen perikanalikulären Herd. Die Schilddrüsen fallen durch ihre Grösse und starken Kolloidgehalt auf. Nebenschilddrüse intakt, ebenso Thymus. Im Pankreas

fällt ausser starker Schleimbildung und Sekretion im Hauptsammelgang und starkem Grössenunterschied der Inseln nichts besonderes auf.

Tier 2. Weiblich. Gewicht 350 gr. Versuche am 10. 13. 18. 21. 25. Sept. im Ganzen 5 mal mit 3 und 5tägigen Pausen je 1 Stunde.

Das Tier ist nach den Versuchen munter und frisst gut. Das Gewicht zeigt keine wesentliche Änderung.

Am 26. September wird es getötet. Die Sektion ergibt makroskopisch ausser einer Schwellung und derber Konsistenz der Gegend der linken (abgeklemmten) Speicheldrüse keinen pathologischen Befund.

Die mikroscopische Untersuchung zeigt folgendes Bild: Das Zwischengewebe der behandelten Seite ist ödematös, lymphozytär, z. T. leicht hämorrhagisch, aber nicht leukozytär infiltriert. Die Sublingualis und Parotis beider Seiten zeigten nichts besonderes. Auch Pankreas, Milz, Nieren, Nebennieren und Ovarien zeigen keine besonderen Veränderungen. Die Abklemmung war offenbar nicht genügend.

Tier 3, männlich. Gewicht 310.

Versuche am 9. 12. 17. 20. 24. September. am 1. 7. 11. 16. Oktober im Ganzen neunmal mit Zwischenpausen von 3—5 Tagen je 1 Stunde.

Die Blutzusammensetzung vor den Versuchen war folgende: Erythrozyten 7,0 Mill. Hgl. 90%. Leukozyten 14000. Segmentkernige Leukozyten 42%. Stabkernige 0%. Lymphozyten 57,5%. Mononukleäre 0%. Eosinophile 0,5%. Die Zahlen von Erythrozyten, Hämoglobin und Gesamtleukozyten änderten sich nicht wesentlich. Abnorme Zellformen traten nicht auf. Die Veränderungen des qualitativen weissen Blutbildes nach der ersten und sechsten Abklemmung ergab beidesmal eine nach drei Stunden einsetzende Vermehrung der segmentkernigen Leukozyten auf 69 und 71%, ca. 2% stabkernige Formen, während die Lymphozyten auf 20% fielen. Die grossen Mononukleären nahmen in der gleichen Zeit von 4—5% auf 10 - 11% zu. Nach 24 Stunden waren die ursprünglichen Verhältnisse wieder hergestellt.

Das Tier machte nach den Versuchen keinen kranken Eindruck, war munter. Das Gewicht nahm nicht besonders ab.

Das Tier wird am 19. Oktober getötet. Die Sektion zeigte makroskopisch eine Schwellung der Speicheldrüse mit derber Konsistenz. Die rechte Niere zeigte eine Zyste in der Rinde. Sonst fand sich nichts Erwähnenswertes.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe zeigte folgende Befunde: Das Zwischengewebe der behandelten Seite mässig ödematös durchtränkt, das Bindegewebe leicht vermehrt und von mässig Lymphozyten durchsetzt. Allenthalben sieht man histiozytär phagozytiertes Blutpigment. Die Sublingualdrüse ist hochgradig atrophiert. Die mittleren und grossen Sammelgänge sind erweitert. Zellige Infiltration fehlt. Eine benachbrate Lymphdrüse weist keine Veränderungen auf.

Die Parotis der unbehandelten Seite zeigt dicht stehende Epithelschläuche, sodass die Drüsenstruktur ausser den Sammelgängen kaum zu erkennen ist. Sie ist deutlich atrophisch. Die Schilddrüse ist stark kolloidhaltig. Die Thymus, ebenso Pankreas, Niere, abgesehen von der Zyste in der Rinde, die Nebennieren zeigen keine Veränderungen. Die Hoden sind relativ klein. Zentral sieht man nahezu normale Läppchen mit guter Sperrmatogenese, daneben aber auch inaktive, nur von grossen Spermatogonien besetzte Kanälchen. In den peripheren Teilen nehmen auch diese ab. Die Drüsenkanälchen sind hier in mehrfacher Lage völlig atrophisch, nur von einfacher uncharakteristischer Zellage besetzt.

Tier 4 männlich. Gew.cht 270 gr. Versuche am 11. 16. 19. 23. 28. September. 2. 8. 12. 17. 24. 27. Oktober und 2. November. also 13 mal mit Zwischenpausen von 3—6 Tagen. Dauer je 1 Stunde.

Trotz der vielen Versuche ist das Tier munter und macht keinen kranken Eindruck. Eine Gewichtsabnahme ist nicht festzustellen:

Blutbefund vor Beginn der Versuche: Erythrozyten 5,64 Mill., Hämoglobin 90 %, Leukozyten 8 000. Lymphozyten 64,5 %. Segmentkernige Leukozyten 25 %, stabkernige 0,5 %. Mononukleäre 4 %, Eosinophile 5,5 %, Basophile 0,5 %. Die Blutuntersuchung wurde bei je 6 Abklemungen vor und sofort nach derselben sowie nach drei Stunden, 24 und 48 Stunden wiederholt. Die allgemeinen Gesamtzahlen wechselten wenig, das rote Blutbild blieb gleichförmig normal. Im qualitativen weissen Blutbild zeigte sich im zweiten Versuch bis 3 Stunden nach der Abklemmung eine Vermehrung der Mononukleären bis zu 18 und 20 % bei Verminderung der Segmentkernigen. Die relativ hohen Lymphozytenzahlen waren unverändert hoch. Im dritten Versuch trat ebenfalls eine mononukleäre Reaktion bis zu 16 % und eine Verminderung der Lymphozyten bis 23 % bei Anstieg der Segmentkernigen auf 65 %, je in der dritten Stunde, ein. Die Veränderungen waren nach 24 Stunden wie-

der ausgeglichen. Das gleiche Bild trat vorübergehend beim vierten Versuch mit Zahlen von 12% Mononukleären und 26% Lymphozyten und 62% Segmentkernigen, wieder in der dritten Stunde nach der Abklemmung, auf. Im fünften Versuch betrug die Zahlenverschiebung bis zur dritten Stunde bei den Lymphozyten von 69% auf 31%, bei den Segmentkernigen von 26 auf 50%', bei den Mononukleären von 6 auf 9%, im sechsten Versuch trat keine deutliche Reaktion und Veränderung auf.

Am 2. November wurde das Tier getötet.

Die Sektion zeigte ausser einer Schwellung und derben Konsistenz der Gegend der abgeklemmten Speicheldrüse makroskopisch keinen pathologischen Befund. Die Abklemmung betraf nur die Submaxillaris, nicht die Parotis.

Die mikroscopische Untersuchung der Organe zeigte Folgendes: Die Submaxillaris der behandelten Seite ist deutlich atrophisch. Die Läppchen sind durch lockeres Zwischengewebe deutlich getrennt. Einzelne Drüsenschläuche scheinen aus dem Zusammenhang gelöst und bestehen nur aus Kernhäufchen oder Strängen mit kaum oder nicht deutlich erkennbarem Protoplasma. Die Schaltstücke enthalten vereinzelt eingedicktes Sekret. Im Interstitium Blutpigment. Keine entzündlichen Veränderungen. Die Submaxillaris der andern Seite zeigt ebenfalls atrophische Zustände, die Läppchen sind klein. Die Kerne stehen dicht, das Protoplasma der Epithelien tritt z. T. nur undeutlich hervor oder ist kaum zu erkennen. Im Gegensatz dazu sind die grossen Hauptsammelgänge sehr weit. Eine angrenzende Lymphdrüse ist gross, hyperplastisch mit zahlreichen Keimzentren. Auch hier weisen die Hoden in den peripheren Teilen, d. h. nahezu zur Hälfte Zeichen starker Atrophie mit uncharakteristischem einfachem Epithelsaum, selten eine Spermatogonie auf. Die zentralen Teile zeigen erhaltene Spermatogenese, aber in relativ bescheidenem Masse. Sonstige Organveränderungen fehlen.

Tier 5, weiblich. Gewicht 490 gr. Beginn der Versuche am 18. Oktober.

Versuche am 18. 19. 22. 24. 29. Oktober. 5 Versuche mit 1—5tägigen Zwischenpausen von einstündiger Dauer.

Das Tier macht keinen kranken Eindruck, ist munter und frisst gut. Eine Gewichtsabnahme ist nicht festzustellen. Blutbefund vor den Versuchen: Erythrozyten 5,8 Mill. Hämoglobin 90%, Leukozyten 8200, Segmentkernige 13,5%, Stabkernige 0%, Lymphozyten 78,5%, Mononukleäre 1,5%, Eosinophile

6,5 %. Die Reaktionen in den 5 Versuchen betrafen wiederum nur das qualitative weisse Blutbild. Dieselben waren aber gering d. h. vorübergehende Zunahme der Segmentkernigen von 18 auf 45 %, 15 bis 31, 9—34 und 19—30 %, Zunahme der Mononukleären bis höchstens 14 %, dabei Abnahme der Lymphozyten von 74 bis 46. 79 bis 58, 88 bis 55, 76 bis 50 %. Die Reaktionen waren nach 24 Stunden abgeklungen.

Bei mindestens zwei der geschilderten Versuche war eine sichere Schädigung oder Erfassung durch die Klemmvorrichtung der Speicheldrüsen, vornehmlich der Parotis nicht erwiesen. Es wurden daher fünf weitere Versuche angeschlossen, und die Abklemmung je $1^1/_2$ Stunden bis 2 Stunden lang durchgeführt.

Tier 6 ausgewachsenes männliches Tier. Gewicht: 450 g.

$1^1/_2$ Stundeu Abklemmung der linken Parotisgegend, nach 6 Tagen Wiederholung 2 Stunden lang. Alsbald zunehmende Elendigkeit, schlechtes Fressen, Fressunlust. Verkriechen. Nach 2 Tagen Exitus letalis. Die Sektion ergibt leicht bräunliche Verfärbnng des Gewebes der linken Parotisgegend, organisch keinen nennenswerten pathologischen Befund. Histologisch fand sich in der linken Parotis deutliche Atrophie, d. h. dicht zusammen gelagerte Epithelzellen und Kerne, zwischen denen nur die Sammelgänge in auffallender Weise, aber ohne erkennbaren Inhalt deutlich hervortraten. Die rechte Parotis zeigte das gleiche inaktive anatomische Funktionsbild. Die Submaxillardrüsen beiderseits waren nicht wesentlich gegen die Norm verändert. In benachbarten Lymphdrüsen fiel ausser sehr kleinen Follikeln nichts Besonderes auf, ebenso in der sehr pigmentreichen Milz. Nebennieren und Hoden waren gegen die Norm kaum verändert. Im Pankreas fielen neben normalen zahlreich auffallend kleine Inseln auf.

Tier 7. Männliches Tier. Gewicht 420 gr.

Abklemmungen der linken Parotisgegend zunächst $1^1/_2$ Stunden, darauf nach 6 und weiteren 5 Tagen je 2 Stunden. Das Tier zeigte nach der zweiten Abklemmung zunehmende Schwäche, Zähneknirschen, knabbert am Futter ohne zu schlucken. Deutlich schlechte Speichelbildung. Fressunlust. Tod am 5. Tag nach der letzten Abklemmung. Gewicht 350 gr. Sektion ergibt: Fettarmut, Gegend der Abklemmung strichförmig blutig durchsetzt, Parotis makroscopisch relativ klein. Rachen-Mundschleimhaut relativ trocken. Magen leer, Milz klein, Pankreas unverändert eher gross, Hoden makroscopisch normal.

Histologisch: aus Abklemmungsgebiet atrophische Muskulatur. Parotis links und rechts wie bei 6 atrophisch, Sammelgänge sehr deutlich, rechts zum Teil mit etwas wie geronnenem Secret als Inhalt. Auch Submaxillardrüsen klein, Drüsenzellen selten, in Form kleiner Inseln, mit normalem blasigem hellem Protoplasma; Hauptteil klein, atrophisch. Benachbarte Lymphdrüse in Marksträngen bluthaltig nach Art von Hämolymphdrüse. Hoden mässig aber deutlich aktiv. Milz kleine Follikel, pigmentreich. Nebennieren blutreiches Mark. Rinde normal. Drüsen des Zungengrundes klein wie atrophisch.

Tier 8. Männliches Tier. Gewicht 410 gr. Fünfmalige Abklemmung der Parotisgegend mit Pausen von 5, 9, 15. 9 Tagen. Gewicht am 29. Versuchstage 440 gr. Allgemeinbenden gut. Dann rascheGewichtsabnahme, Verfall, Knabbern, Zähnefletschen ohne Aufnahme der Nahrung, offensichtlich Speichelmangel. Nur eingeweichtes Brot kann geschluckt werden. Zunehmende Inanition. Getötet 2 Tage nach der letzten Abklemmung am 39. Versuchstage bei einem Gewicht von 320 gr. in elendem Zustand. Sektion: Mundschleimhaut trocken, Organe keine erkennbaren Veränderungen. Magen leer, Pankreas relativ schmal und klein. Milz klein, Hoden atrophisch, Samenblasen leer. In der Gegend der linken Parotis verdichtete Gewebspartie. Speicheldrüsen relativ klein.

Histologischer Befund: linke Parotis Drüsenzellen klein, eng aneinander liegende Kerne, Gangsystem umso auffallender hervortretend. Zentral um einen Hauptgang lymphatischer Follikel mit Keimzentren. Nahe dem Hauptgang kleine kernlose Gewebspartie. Interstitiell vereinzelt Lymphozyten. Rechte Parotis ebenfalls Zeichen von Drüsenatrophie, Schläuche kaum zu differenzieren, um Sammelgänge leichte Lymphozyteninfiltration. Submaxillardrüsen beiderseits atrophisch. Drüsenzellen meist schlecht erkennbar, nur fleckenweise mit heller wabiger Protoplasma-Struktur, weite Hauptsammelgänge wie mit geronnenem Secret gefüllt. Im Hilus follikulär lymphatische Herdbildungen. Benachbarte Lymphdrüsen aktiv mit Follikeln und Keimzentren. Teile der Sinus und Markstränge bluthaltig nach Art von Hämolymphdrüsen. Zungengrunddrüsen ohne erkennbare Veränderungen, weite Ausführungsgänge, Milz kleine Follikel, Pulpa pigmentreich. Nebennieren ohne Besonderheiten. Pankreas Drüsengewebe relativ kleinzellig aber nicht erkennbar verändert. Neben grösseren Inseln auffallend viel kleine wie rudimentäre Anlagen. Hoden Zeichen von Atrophie.

Tier 9. Männliches Tier, Gewicht 450 gr. Versuchsdauer 61 Tage, 6 mal Abklemmungen von je 2 Stunden Dauer mit Pausen von 10, 15, 8, 7, 11 Tagen Gewicht vor der 4. Abklemmung am 33. Tage 440 gr. Von da ab zunehmende Schwäche, Verelendung, schlechte Nahrungsaufnahme, Knabbern, Zähnefletschen, Trockenheit des Mundes, Gewichtsabnahme bis auf 300 gr am 60. Tage. Spontaner Exitus am 61. Tage. Die Sektion ergibt relativ kleine Speicheldrüsen, kleine Hoden, kleine Milz, sonst nichts Auffallendes. Histologischer Befund: in beiden Parotisdrüsen, bes. links Zeichen von Zellatrophie bzw. mangelhafter Funktion, Submaxillardrüsen aber gegen die Norm kaum wesentlich verändert, Protoplasma deutlich hell und wabig. Benachbarte Lymphdrüsen normal. Milz: kleine Follikel, viel Pigment in der Pulpa. Hoden deutlich Atrophie. Spermatogenese kaum über Spermatogenien 1. Ordnung hinausgekend. Pankreas: acinöses Gewebe deutlich, Zellen aber relativ klein, eng aneinander liegend, auffallend deutliche Inselapparate, zahlreiche grosse, daneben viel rudimentäre Inselgruppen von 4—15 Zellen im Querschnitt.

Ein 10. Fall mit 5 Abklemmungen von je 2 Stunden Dauer ging unter den gleichen klinischen Erscheinungen an Inanition zugrunde.

Zusammenfassung der Versuche.

Die Versuchsresultate zeigen, dass durch die wiederholte Unterbrechung der Blutzufuhr und des Sekretabflusses der Speicheldrüsen einer Seite für die Dauer einer Stunde funktionelle Schädigungen auftreten können, welche sich in den betroffenen Drüsen durch zunehmende atrophische Zustände charakterisieren. Werden die Unterbrechungen mit Pausen von 3—5 Tagen wiederholt, so treten keine weiteren Veränderungen zu Tage. Werden sie aber täglich wiederholt, so kommt es entsprechend stärkerer Stauungszustände mit erheblicher Ödembildung und blutigen Infarzierungen zu einfachen Nekrosen eines Teiles der Drüsensubstanz, auch zu lymphozytärer Infiltration um die Schaltstücke der enthaltenen Teile. Während im

ersten Fall keine entzündlichen Auswirkungen beobachtet werden, sieht man im zweiten Fall in den unmittelbar benachbarten Lymphdrüsen entzündliche Reaktionen mit starker leukozytärer Infiltration der Marksubstanz eintreten. Dieselbe ist deshalb bemerkenswert, weil in dem umgebenden ödematös durchtränkten Gewebe diese leukozytären Zellauswanderungen vermisst werden. Es ist darnach wahrscheinlich, dass durch den Zerfall spezifischer Drüsensubstanz toxisch wirksame Produkte frei werden und durch die Lymphbahnen in konzentrierter Form zu den benachbarten Lymphknoten geführt werden und dort entzündliche Reaktionen verursachen. Wenn dies nun bei weniger intensiver Ernährungsstörung nicht beobachtet wird, so ist doch auch hier ein Freiwerden ähnlicher Abbauprodukte nicht ausgeschlossen. Sie müssten dann eventuell nach dem Eintritt in die Saftströmung durch leukozytäre Reaktionen zum Ausdruck kommen. Das ist wie später gezeigt wird, der Fall. Es ist aber auch mit andern Einwirkungen zu rechnen. Spezifische Abbauprodukte von Zellen, soweit sie nicht zu tief abgebaut sind, können, worauf Herr Kaiser in seiner Arbeit über den Einfluss temporärer Ausschaltung der Blutzufuhr auf das blutbereitende Gewebe aus der hiesigen medizinischen Poliklinik hingewiesen hat, Schädigungen der Funktion der Zellen gleicher Art verursachen. Für unsern Fall kämen zunächst Schädigungen der Speicheldrüsen der unbehandelten Seite in Frage. In der Tat waren hier keine Zeichen kompensatorischer Überleistung festzustellen, vielmehr zeigten sich ähnliche funktionelle Störungen, die auch hier in einer Atrophie, wenn auch leichteren Grades als auf der direkt geschädigten Seite zum Ausdruck kamen. Die funktionellen Schädigungen waren aber offensichtlich gering. Die Tiere zeigten keinerlei Fressunlust oder Gewichtsabnahme.

Wurden die Abklemmungen nun auf $1^1/_2$ bis 2 Stunden ausgedehnt, und mit verschieden grossen Zwischenräumen wiederholt, so wechselte das klinische Bild. Die Tiere verloren nach verschiedenen Zeiten, d. h. nach mehreren Abklemmungen, die Fresslust. Speichelmangel stellte sich ein. Die Tiere knabberten an der Nahrung, ohne sie zu verarbeiten und aufzunehmen, und gingen ausnahmslos spontan an Inanition zu Grunde. Es war ein ähnliches Krankheitsbild, wie es eingangs von Zagari bei einer Frau mit luetischer Speicheldrüsenatrophie und von Pagliari beim Kaninchen nach ihrer Exstirpation beobachtet wurde. Die histologischen Befunde ergaben eine einfache Atrophie ohne tiefer greifende Gewebsveränderungen. Der Gegensatz zu der ersten Serie mit nur einstündiger Abklemmung ist klinisch nur dadurch zu erklären, dass bei der ersten Serie die Beobachtungszeit zu kurz oder die Ernährungsstörung zu geringfügig war, während in der zweiten Serie tiefer greifende Ernährungsstörungen gesetzt und gleichzeitig Stoffe frei gemacht wurden, welche kompensatorische Mehrleistungen der nicht geschädigten Drüsen verhinderten, diese vielmehr funktionell in gleicher Weise wie die direkt geschädigte Seite beeinträchtigten und schliesslich ausser Funktion setzten. Diese Stoffe sind wohl sicher als organspezifische Abbaustoffe zu deuten. Nach ihrer hypothetischen Wirkung könnten sie nur wenig abgebautes, spezifisch aufgebautes Eiweiss sein. Soweit die Versuche dieses zulassen, scheint der Schädigung der Parotis grössere Bedeutung zuzukommen als der der andern Speicheldrüsen. Die Tränendrüsen zeigten funktionell keine auffälligen Veränderungen. Wenn eine einseitige nicht entzündliche Ernährungsstörung der Speicheldrüsen genügt, auch die andere Seite bzw. das System in Mitleidenschaft zu ziehen, so liegt nahe anzunehmen, dass gerade leichtere nicht zu tieferem

Gewebsabbau führende einseitige spontane Erkrankungen endogener und exogener ev. bakterieller Art die andere Seite durch ähnliche zellige Abbauprodukte funktionell in Mitleidenschaft ziehen können. Da bei langer Dauer einer funktionellen Schädigung schliesslich auch unspezifische Degenerationszustände und in Abhängigkeit davon auch anatomisch sichtbare unspezifische Gewebsveränderungen möglich sind, ist somit auch ein Weg für symmetrische Erkrankungsprozesse bilateral angeordneter Organe gegeben. Da ferner herabgesetzte Vitalität auch erhöhte Infektionsgefahr bedeutet, ist auch die Möglichkeit secundärer Ansiedelung von Krankheitserregern oder ihrer Überleitung von einer auf die andere Seite gegeben.

Die zweite Frage der schädlichen Beeinflussung geweblich verwandter Organe hat durch diese Untersuchungen keine eindeutige Beantwortung erfahren. Am Pankreas wurden keine sicher zu bewertende Veränderungen gefunden. Merkwürdig war das Verhalten des Inselapparates, die reiche Zahl und starke Grössenschwankung der einzelnen Inseln. Der starke Kolloidgehalt der Schilddrüse ist in unsern Versuchen vielleicht als Zeichen einer funktionellen Beeinträchtigung zudeuten, lässt aber kaum die Annahme direkter ursächlicher Beziehung zu. Auffallend ist die mehrfach beobachtete, partiell recht ausgesprochene Atrophie der Hoden. Sie ist vielleicht z. T. mehr als ein zufälliges Moment, zumal in zwei Fällen schwere Allgemeinschädigungen, die ja die sehr empfindliche spermatogenetische Funktion leicht zu beeinflussen imstande sind, fehlten. Für die andern aber genügte die Tatsache zunehmender und tötlicher Inanition zu ihrer Erklärung, sodass bestimmte Schlussfolgerungen nicht möglich sind.

Das Resultat der Blutuntersuchungen ergibt Folgendes: das rote Blutbild erleidet durch die temporäre Gefäßsperre der Speicheldrüsen einer Seite

keine Veränderung. Auch der Hämoglobingehalt bleibt unbeeinflusst. Die Gesamtzahlen der weissen Blutzellen erleiden ebenfalls keine nennenswerten Veränderungen. Dagegen zeigen sich in dem prozentualen Verhältnis der einzelnen weissen Blutzellen Verschiebungen, welche für eine leicht entzündliche Reaktion im Sinne toxischer Reizung zu sprechen scheinen. Wenn auch nicht in jedem einzelnen Versuch, so treten doch in weitaus der Mehrzahl in der dritten Stunde nach der Gefäßsperre eine deutliche Vermehrung der polymorphkernigen Leukozyten und der grossen Mononukleären ein, während die kleinen Lymphozyten nahezu die Gesamtzahl ausgleichend an Zahl zurücktreten. Diese Reaktion ist als myeloide Zellreaktion leichten Grades anzusprechen. Nach einem Tag war diese Verschiebung nahezu ausgeglichen. Da es sich hier um Gefässabklemmungen handelt, deren Effekt für die zirkulierende Blutmenge infolge der möglichen Ausgleichsvorgänge nicht ins Gewicht fallen konnte, so ist es in höchstem Grade wahrscheinlich, dass die Verschiebung bedingt ist durch die Vermittlung von Produkten, die nach der Lösung der Gefässklemme frei werden und in den Kreislauf gelangen. So ist auch verständlich, dass sie nicht gleich nach dem Eingriff, sondern erst nach einiger Zeit zur Beobachtung gelangen. Die Blutveränderungen nach der experimentellen Gewebsschädigung sprechen also dafür, dass infolge der Gefäßsperre und ihrer Auswirkungen auf die Speicheldrüsenzellen gewisse leicht toxisch wirkende Stoffe in das Blut gelangen, welche auf die dem Knochenmark entstammenden leukozytären Blutzellen bzw. polymorphkernigen Leukozyten und grossen Mononukleären eine Reizwirkung ausüben. Es ist anzunehmen, dass es die gleichen Stoffe sind, welche für die Vermittlung organischer Gewebsschädigungen eine Rolle spielen.

Zusammenfassung.

Einseitige vorübergehende und wiederholte Gefässsperre von Speicheldrüsen, besonders der Parotis, kann zu mehr oder weniger deutlichen Zeichen atrophischer Veränderungen der von der Sperre betroffenen Drüsen führen. Sie treten umso langsamer ein, je grösser die Zwischenpausen gewählt werden. Tägliche Wiederholung kann infolge schwerer Gefässschädigung zu Infarzierungen und Gewebsstörungen führen, welche sich infolge schädlicher zellulärer Abbauprodukte in entzündlichen Reaktionen benachbarter Lymphdrüsen auswirken können. Versuche mit grösseren Zwischenpausen zeigen diese akut entzündlichen Wirkungen nicht. Durch Übertritt zelliger Abbauprodukte in den Säftestrom kann es zu ähnlicher, wenn auch modifizierter Schädigung der anderseitigen Drüsen gleicher Art, vielleicht auch zu Fernwirkungen in anderen drüsigen Organen z. B. Pankreas und Hoden kommen, welche sich ebenfalls in funktionellen Reduktionsvorgängen äussern. Aus Verschiebungen der leukozytären Zellarten des Blutes lassen sich dabei Schlüsse auf die Anwesenheit toxisch wirkender Stoffe ziehen. Krankhafte Einflüsse von primär erkrankter Drüse auf das bilaterale Schwesterorgan können die Disposition für symmetrisch auftretende Erkrankungsformen verschiedenster Pathogenese vermitteln. Mehrmalige zweistündige Gefässsperre führt zu so schweren funktionellen Störungen, dass eine normale Ernährung unmöglich wird und der Tod der Tiere eintritt.

Literatur-Angabe.

1. Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie 1913.
2. Adler A. und Blumberg E., Wirkung der Reizkörper auf das Blutbild. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 95, 1922, S. 109.
3. Aschoff, Lehrbuch der path. Anatomie. 1919.
4. Denker-Kahler, Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten.
5. Feer, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 1916.
6. Korentschwesky S., Beziehungen zwischen Schild- und Keimdrüse. Ztschr. f. exp. Path. und Ther. Bd. 16, S. 68, 1914.
7. Krymholz, Pfortaderabklemmung. Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 67, S. 319, 1929.
8. Leites, Blutbild nach Injektion von biogenen Aminen. Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 40, S. 52, 1924.
9. Waltershöfer, Veränderung des weissen Blutbildes nach Adrenalin-Injektion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135, S. 208, 1921.
10. Zimmerli, Leukozytenbefund bei Parotitis epidemica. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, 1919, S. 426.
11. Ziegler, K., Granulierende Pseudileukämien des lymphatischen Apparates inkl. Morb. Mikulicz. Spez. Path. und Ther. innerer Krankheiten. von Kraus-Brugsch. Bd. 8, S. 107.
12. Kaiser, Otto, Zt. f. ges. exp. Med. Bd. 72, 1930, S. 211.

Lebenslauf.

Am 9. März 1905 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. Menschig in Tost (Oberschlesien) geboren und katholisch getauft. Das Gymnasium besuchte ich in Grünberg in Schlesien und bestand dort am 3. März 1925 das Abiturientenexamen. Darauf studierte ich Medizin an den Universitäten Breslau und Freiburg i. Br., wo ich am 5. März 1927 das medizinische Phyikum bestand. Während der klinischen Semester war ich an den Universitäten Breslau, Berlin, Freiburg i. Br. und beendete am 24. Juni 1930 das medizinische Staatsexamen.

Vom 15. Juli 1930 bis 28. Februar 1931 war ich auf der chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses in Berlin-Wilmersdorf als Medizinalpraktikant tätig. Seit dem 1. März 1931 bis jetzt bin ich als Medizinalpraktikant auf der inneren Abteilung des St. Gertrauden-Krankenhauses Berlin-Schmargendorf.

Für die Zuteilung der Doktor-Arbeit und die Unterstützung bei ihrer Ausführung spreche ich Herrn Prof. Dr. Ziegler meinen herzlichen Dank aus.